

**DER EINFLUSS VON PROPRANOLOL
AUF DIE HÄMODYNAMIK BEI PATIENTEN
MIT ESSENTIELLER HYPERTONIE**

Wolfgang Schierl

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551921_0051

AUS DER MEDIZINISCHEN POLIKLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. N. ZÖLLNER

DER EINFLUSS VON PROPRANOLOL AUF DIE HÄMODYNAMIK
BEI PATIENTEN MIT ESSENTIELLER HYPERTONIE

Inaugural - Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Wolfgang Schierl
aus Bamberg

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. H. LYDTIN

Prof. Dr. N. ZÖLLNER

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. W. FELIX

Dekan:

Prof. Dr. W. SPANN

Tag der mündlichen Prüfung: 30. 7. 74



MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

2. METHODIK

2. 1. Patienten

2. 2. Untersuchungsablauf

2. 3. Herzminutenvolumenbestimmung

2. 3. 1. Durchführung

2. 3. 2. Theorie

2. 3. 3. Eichung

2. 3. 4. Indikator

2. 3. 5. Apparate

2. 4. Weitere Kreislaufparameter

3. ERGEBNISSE

3. 1. Herzminutenvolumen und Herzindex

3. 2. Herzfrequenz

3. 3. Schlagvolumen und Schlagvolumenindex

3. 4. Blutdruck

3. 5. Peripherer Gesamtwiderstand

3. 6. Linksventrikulärer Arbeitsindex

3. 7. Erscheinungszeit

3. 8. Nebenwirkungen

4. DISKUSSION

5. ZUSAMMENFASSUNG

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG

Substanzen, die spezifisch und kompetitiv beta-adrenerge Stimulatoren an den Erfolgsorganen des Sympathikus hemmen, werden heute als β -Rezeptorenblocker beziehungsweise β -Sympathikolytika bezeichnet. Ihre Entwicklung untermauerte die 1948 von AHLQUIST inaugurierte Theorie der adrenergen Impulsübertragung durch spezifische Rezeptoren im Bereich der Erfolgsorgane. Das Rezeptormodell von AHLQUIST beruhte auf der Feststellung unterschiedlicher Empfindlichkeitsmuster gegenüber adrenergen Stimulatoren.

„ β -REZEPTOREN“

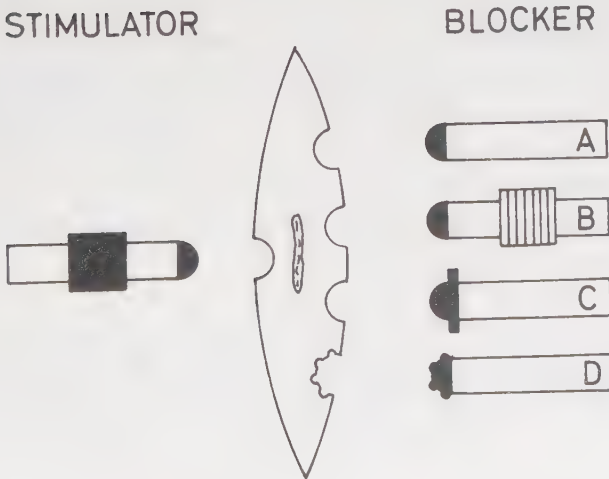


Abbildung I

Schematische Darstellung der Beziehungen von Stimulatoren und Antagonisten (Blockern) zu den β -Rezeptoren der Zelle eines Erfolgsorgans. Endständig Symbole der haptophoren ( ), in der Mitte des pharmakophoren Strukturanteils. Wirkungsspektrum der bis heute verfügbaren kompetitiv, spezifisch und reversibel wirkenden β -Rezeptorenblocker: (A - D); A: "reiner" Blocker; B: Blocker mit "intrinsic" adrenerger Wirkung; C: Blocker mit "membranabdtichtender", nicht spezifischer antiarrhythmischer (= lokalanaesthetischer ?) Wirkung; D: Organselektiver Blocker.  =organspezifischer β -Rezeptor (nach LYDTIN, 1969).

Isoprenalin ist der wichtigste synthetische β -Stimulator. Alle β -Rezeptorenblocker besitzen eine dem Isoprenalinmolekül ähnliche Struktur. Dichlorisoprenalin war die erste Substanz, die der oben angegebenen Definition eines β -Rezeptorenblockers entsprach (POWELL u. SLATER, 1958); es handelt sich dabei um ein Isoprenalinmolekül, in dem die beiden Hydroxylgruppen des Phenolringes durch Chloratome ersetzt sind.

Seither wurde eine große Zahl chemischer Verbindungen mit β -blockierenden Wirkung synthetisiert; darunter befinden sich auch Substanzgruppen, die neben dem β -blockierenden Effekt noch eine abgeschwächte sympathikomimetische (intrinsic-adrenerge) Eigenwirkung oder eine membranstabilisierende (lokalanästhetische) Wirkung besitzen. Darüber hinaus bestehen quantitative Unterschiede in der β -blockierenden Wirkung an den einzelnen Organsystemen, sodaß man mit Vorbehalt von einer gewissen Organselektivität bei einzelnen Blockern sprechen kann. Die theoretisch möglichen Kombinationsmuster werden durch die Abbildung I veranschaulicht.

Der größte Teil der in die Therapie eingeführten β -Blocker besitzt eine geringe adrenerge Eigenwirkung sowie eine mehr oder weniger große unspezifische Membranwirkung (siehe Tabelle I).

	A	B	C	D	LW	WS
Dichlorisoprenalin	+	+++	+	—	+	0,1
Pronethalol	+	++	+	—	+	0,1
I. C. I. 45.763 (Kö 592)	+	++	+	—	+	1,0
Oxprenolol (Trasicor)	+	++	+	—	+	2,0
Alprenolol (Aptin)	+	++	+	—	+	1,0
D-Alprenolol	(—)	+	+	—	+	0,01
L-Alprenolol	+	+	+	—	+	2,0
Propranolol (Dociton, Inderal)	+	—	+	—	+	1,0
D-Propranolol	(—)	—	+	—	+	0,01
L-Propranolol	+	—	+	—	+	2,00
Butidrine (Recetan)	+	—	+	—	+	0,1
I. N. P. E. A.	+	+	— ?	—	?	0,04
D-I. N. P. E. A.	(—)	+	— ?	—	?	
L-I. N. P. E. A.	+	+	— ?	—	?	(0,08)
Sotalol	+	—	—	—	—	0,1
Practolol (Eraldin)	+	+	—	Herz	---	0,3—0,5 ?
Butoxamin	+	—	—	Stoffwechsel, periphere Gefäße ?		?
KL. 255 (Sanol)	+					
LB. 46 (Sandoz)	+	+	(+)	—		5,0
Ro. 3/3528 (La Roche)	+	(+)	+	—		
Du. 21445 (Philips-Duphar)	+					

Tabelle I

β-Rezeptorenblocker (im Handel befindlich bzw. in tierexperimenteller oder klinischer Prüfung stehend). A – D: siehe Legende Abb. I, LW: lokalanästhetische Wirkung (Kaninchencornea), WS: relative β-blockierende Wirkstärken. (H. LYDTIN, 1970)

Tabelle II faßt die Wirkungen einer β -Blockade auf die einzelnen Organe bzw. Organsysteme zusammen. Grundsätzlich ist festzustellen, daß die Größe des durch einen β -Rezeptorenblocker induzierten Effektes direkt von dem aktuellen β -adrenergen Antrieb abhängt.

Organ	β -Blockade
Herz	Verminderung
	a) der Frequenz des Sinusknotens
	b) der Leitungsgeschwindigkeit
	c) der Kontraktilität
	d) des Stoffwechsels (Glycogenolyse)
Gefäße	Konstriktion der Arteriolen
	Dilatation der Venen
Glatte Bronchialmuskulatur	Konstriktion
Uterus	Konstriktion
Glatte Darmmuskulatur	Konstriktion
Fettgewebe	Hemmung der Lipolyse

Tabelle II

Durch pharmakologische Blockade der adrenergen β -Rezeptoren erzielte Wirkungen an den einzelnen Erfolgsorganen.

In zahlreichen Untersuchungen wurde der therapeutische Einsatz von β -Rezeptorenblockern unter anderem bei hyperkinetischem Herzsyndrom, Angina pectoris, Hyperthyreose, Phäochromozytom und subvalvulärer Aortenstenose analysiert. Die symptomatische Wirksamkeit des neuen Therapieprinzips kann bei diesen Indikationen als weitgehend gesichert gelten. Dem Einsatz der β -Rezeptorenblocker im Rahmen der Hochdruckbehandlung standen von vornherein theoretische Bedenken entgegen. Diese sind bis heute noch nicht überall ausgeräumt und die Diskussion über den Wirkungsmechanismus und den Stellenwert der β -Blocker beim Hochdruck ist noch in vollem Gang. β -Rezeptorenblocker induzieren durch Aufhebung des β -adrenergen Hemmeff-

fektes eine Konstriktion der Arteriolen. Wenn beim Hochdruck die wichtigste hämodynamische Veränderung ein primärer Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes ist (FREIS, 1960), müssen schwere Bedenken gegen den Einsatz von zusätzlich konstringierenden Substanzen angemeldet werden.

Neuere Untersuchungen haben jedoch den Akzent bei der essentiellen Hypertonie mehr auf eine gesteigerte Herztätigkeit, die der eigentlichen Widerstandserhöhung vorausgehen soll, gelegt (FROHLICH et al., 1966). Bei Gesunden wie bei Hypertonikern wird der arterielle Druck näherungsweise nach der Formel von Hagen-Poiseuille als eine Funktion aus der Strömung F und dem Widerstand R dargestellt:

$$P = F \cdot R$$

Während bei einem Gesunden jede Erhöhung des Herzminutenvolumens z. B. unter Belastungsbedingungen zu einer gegenregulatorischen Verminderung des Gefäßwiderstandes führt, wird beim Hypertoniker diese Beziehung anscheinend nicht mehr eingehalten. SANNERSTEDT meint, daß es infolge "restriktiver" Veränderungen im Gefäßsystem zum Ausfall der reflektorischen Widerstandssenkung kommt. Während nun die Endzustände und auch die über längere Zeit bestehenden Hypertonien im allgemeinen durch einen erhöhten Gefäßwiderstand (bei normalem oder leicht erniedrigtem Herzminutenvolumen) charakterisiert sind - eine Ausnahme machen hier z. B. die renovaskulären Hypertonien - wurde bei einem großen Teil der Frühformen essentieller Hypertonien ein erhöhtes Herzminutenvolumen bei einem "normalen" Gefäßwiderstand festgestellt (FROHLICH et al. 1969/1970). Diese Patienten mit "early labile hypertension" weisen eine gewisse Ähnlichkeit mit dem sogenannten hyperkinetischen Herzsyndrom auf. Da bei letzterem β -Rezeptorenblocker in besonderer Weise therapeutisch wirksam sind, lag es nahe, auch bei labilen Hypertonien den Versuch einer Behandlung mit β -Rezeptorenblockern zu machen. Diese Überlegungen gingen von der allerdings unbewiesenen Voraussetzung aus, daß der kardiale β -adrenerge Antrieb bei der Hypertonie wesentlich bedeutsamer als eine peripher wirksame β -adrenerge Komponente ist. Andernfalls würde die Aufhebung des β -adrener-

gen Hemmeffektes in der Peripherie konstriktorische alpha-adrenerge Wirkungen demaskieren und zu einem überschießenden Anstieg des peripheren Widerstandes führen.

Die Wirkung der β -Rezeptorenblocker im Akutversuch bei Hypertonien wies in die gleiche Richtung (SHINEBOURNE et al., 1967). Dabei sank das Herzminutenvolumen unter gleichzeitigem Anstieg des peripheren Widerstandes, der arterielle Mitteldruck änderte sich nicht richtungsgebunden. PRICHARD u. GILLAM sowie ZACHARIAS berichteten in der Folge über anhaltende Blutdrucksenkung bei allen Schweregraden und Formen der Hypertonie unter länger dauernder Verabreichung individueller Dosen von Propranolol. Andere Untersucher kamen zu einer gegensätzlichen Beurteilung von β -Blockern beim Hochdruck (Lit. bei LYDTIN et al., 1972, 3 - 23).

Die von uns von 1969 - 1971⁺⁺ an Patienten in der Med. Poliklinik durchgeführte Studie war als Einfach-Blindstudie angelegt. Unter individueller Dosierung bis zu Maximaldosen von 1000 mg/die sollte unter Monotherapie die antihypertensive Wirkung von Propranolol an Patienten mit einheitlichen Hypertonieformen untersucht werden. Wesentliches Anliegen war dabei eine Analyse der Beziehungen zwischen der durch den β -Blocker induzierten hämodynamischen Einstellung und dem antihypertensivem Effekt. Als β -Rezeptorenblocker wurde das allgemein als Bezugssubstanz für diese Substanzgruppe geltende Propranolol gewählt. Es besitzt neben seiner β -blockierenden Wirkung lediglich eine unspezifische Membranwirkung, jedoch keine intrinsisch-adrenerge Eigenwirkung (LYDTIN et al., 1970).

++

Teile dieser Arbeit wurden bereits 1969 als Referat auf der 76. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin in Wiesbaden vorgetragen, sowie 1972 im American Heart Journal veröffentlicht (vgl. LYDTIN et al., 1970 / 1972).

2. METHODIK

2. 1. Patienten

Die Untersuchungen der vorliegenden Studie führten wir an 21 ambulanten Patienten mit essentiellen Hypertonien der Schweregrade I - III (Einteilung der New York Heart Association) durch. Die Auswahl der Patienten erfolgte auf Grund mehrerer ambulanter Blutdruckkontrollen, wobei wir als Kriterium der Hypertonie einen diastolischen Ruheblutdruck von mindestens 95 mmHg werteten. Die Blutdruckmessungen erfolgten zu diesem Zeitpunkt, also vor der eigentlichen Aufnahme der Patienten in unsere Studie, nach einer circa zehnminütigen Ruheperiode im Sitzen und wurden wiederholt mit der üblichen Auskultationsmethode nach Riva Rocci durchgeführt.

Zur Sicherung der Diagnose einer essentiellen Hypertonie wurden renale und endokrine Ursachen der Blutdruckerhöhung ausgeschlossen. Wir führten deshalb bei allen Patienten vor Aufnahme in die Studie u. a. ein intravenöses Pyelogramm sowie die Bestimmung von Harnstoff-N, Kreatinin, Elektrolyten und Schilddrüsenhormonen im Serum sowie der Vanillinmandelsäure im 24-h Urin durch. Desgleichen unterzogen wir die Patienten einer ausführlichen internistischen Durchuntersuchung, zu der im Rahmen der Routineuntersuchungen die Anfertigung eines Elektrokardiogramms und einer Röntgen-thoraxaufnahme gehörte.

Die Patienten (9 Frauen, 12 Männer), deren Hochdruckkrankheit zum Teil schon viele Jahre bekannt war, befanden sich im Alter zwischen 27 und 66 Jahren. Bei fünf der anfänglich in die Studie aufgenommenen Patienten konnten die Untersuchungen nicht bis zum geplanten Ende der Studie durchgeführt werden. Zwei Patienten mußten auf Grund von Nebenwirkungen ausscheiden: In einem Fall entwickelte sich eine manifeste Herzinsuffizienz und in einem weiteren Fall trat unter der Therapie ein ausgeprägtes makulopapulöses Exanthem auf. Ein Patient wurde wegen unregelmäßiger Tabletteneinnahme von der Studie ausgeschlossen. Zwei Patienten verweigerten die HMV-Bestimmung. Über die Befunde der restlichen 16 Patienten (9 Männer, 7 Frauen); Durchschnittsalter $46,9 \pm 11,5$ Jahre, wird im Rahmen der vor-

liegenden Arbeit berichtet.

Wie aus Tabelle III, in der die Kenndaten der Patienten zusammengestellt sind, unter anderem zu entnehmen ist, wiesen 12 unserer Patienten Augenhintergrundveränderungen im Sinne eines Fundus hypertonicus (nach KEITH-WAGENER-BARKER, 1939) der Schweregrade I - III auf.

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	Herzindex (L./min./m ²)	Fundus K-W-B	A (mm. Hg)	B (mm. Hg)	B Mitteldruck mm Hg
1	M	41	6.26	0	160/110	170/110	130
2	W	49	5.34	III	280/150	170/105	127
3	M	37	5.90	I	150/100	150/100	117
4	W	39	4.28	I	180/110	160/105	123
5	M	27	3.58	0	150/95	150/95	113
6	W	49	4.41	I	230/135	200/130	153
7	M	43	4.18	I	175/120	180/120	140
8	M	59	1.82	I	190/110	150/100	117
9	W	47	3.85	I	200/120	180/120	140
10	W	34	3.73	0	180/120	190/120	143
11	M	33	5.23	0	210/140	160/110	127
12	M	66	3.01	I	170/105	170/105	127
13	M	58	3.38	I	175/110	175/110	133
14	W	52	4.16	I	150/95	150/115	130
15	W	65	4.15	I	215/100	160/110	127
16	M	52	3.32	II	180/120	210/120	150

Tabelle III

Übersicht über Geschlecht, Alter, Herzindex und Augenhintergrundsveränderungen im Sinne eines Fundus hypertonicus (nach KEITH-WAGENER-BARKER) der 16 zur Auswertung gelangten Patienten. Die unter A und B aufgeführten Blutdruckwerte entsprechen den Blutdrücken, die vor Beginn der eigentlichen Studie bei der ersten (A) und zweiten (B) Konsultation der Patienten in unserer speziellen Sprechstunde nach der herkömmlichen Auskultationsmethode gemessen wurden.

2. 2. Untersuchungsablauf

Der Ablauf der Untersuchungen wurde in vier Perioden eingeteilt. Während der ersten Periode (Placeboperiode) erhielten die Patienten 2 x 1 Placebotablette pro die. Die Placebotabletten waren nach Form, Größe, Farbe und Geschmack mit den im weiteren Ablauf der Studie verabreichten Propranololtabletten zu 100 mg (Dociton der Firma Rheinpharma, Heidelberg) identisch. Sechs Patienten hatten bereits vor Aufnahme in die Studie eine anderweitige antihypertensive Therapie erhalten. Diese Medikation setzten wir in allen Fällen ersatzlos ab. Um einer unter Umständen durch den Entzug der antihypertensiven Therapie induzierten, exzessiven Blutdruckerhöhung rechtzeitig begegnen zu können, wurden in der Placeboperiode regelmäßige (z. T. tägliche) ambulante Blutdruck- und Pulskontrollen durchgeführt. Außerdem wurden die Patienten angehalten, sich bei Auftreten subjektiver Beschwerden insbesondere von Seiten des Herzens und Kreislaufs umgehend in unserer Klinik einzufinden.

Nach Abschluß der mindestens 14-tägigen Placeboperiode begann die Behandlung unserer Patienten mit Propranolol. Dieser Behandlungszeitraum wurde wiederum in drei Perioden von jeweils drei Wochen Dauer unterteilt. In der zweiten Periode erhielten die Patienten 200 mg Propranolol pro die in zwei oralen Einzeldosen. In der sich anschließenden dritten Periode wurde bei 10 Patienten auf Grund des bereits ausreichenden therapeutischen Effektes die Dosis von 200 mg Propranolol pro die beibehalten. Da sich bei den restlichen Patienten mit dieser Dosis kein ausreichender antihypertensiver Effekt erzielen ließ, erhöhten wir die Propranololgabe bei 4 Patienten auf 300 mg/die sowie bei einem Patienten auf 400 mg/die. Im Verlauf der dritten Periode stellte sich auch unter dieser erhöhten Dosierung von Propranolol bei vier Patienten noch kein ausreichender antihypertensiver Effekt ein. Wir erhöhten deshalb in der vierten Periode in diesen Fällen die Propranololdosis erneut in Schritten von 200 mg bis auf maximal 1000 mg pro die. Am Ende unserer Studie standen nach diesem Therapieschema 8 Patienten unter 200 mg/die, 4 Patienten unter 300 mg/die und 4 Patienten unter 1000 mg Pro-

pranolol pro die.

Am Ende der Placeboperiode und jeweils nach Eintritt einer befriedigenden antihypertensiven Wirkung beziehungsweise am Ende der vierten Periode (in 14 Fällen) wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

2. 3. Herzminutenvolumen- (HMV) -Bestimmung:

Die Herzminutenvolumenbestimmung erfolgte nach der Indikatorverdünnungsmethode (Stewart - Hamilton) mit Indocyanin-Grün. Zu dieser Untersuchung erschienen die Patienten jeweils nüchtern am Vormittag in der Klinik. Nach einer circa 30-minütigen Ruhezeit im Liegen wurde mit der üblichen Auskultationsmethode nach Riva-Rocci in wiederholten Messungen der Blutdruck bestimmt. Die gemessenen Werte zeigten im allgemeinen nur geringe Abweichungen von dem, in bereits oben erwähnten parallelen Versuchsansatz (LYDTIN et al. 1970/1972) bei den gleichen Patienten erstellten Blutdruckprofil. Das gleiche gilt für die Messung der Pulsfrequenz, die wir in der Ruhezeit und während des Versuchs durch Palpation der Arteria radialis durchführten. Eine Dokumentation der Herzfrequenz erhielten wir außerdem für die jeweilige Herzminutenvolumenbestimmung aus den Pulsoszillationen der Indikatorverdünnungskurve.

Nach der Ruhephase erfolgte unter sterilen Kautelen und nach Lokalanaesthesie (Novocain 2 %ig ohne Adrenalinzusatz) die Punktion der Vena cubitalis des einen und der Arteria brachialis des anderen Armes. Für die Venenpunktion verwendeten wir eine 'Braunüle' Größe 1 (mit einem Innenvolumen von 0,08 ml). Die Arteria brachialis wurde mit einer 'Cournand-Nadel' Größe 1, einer speziell für Arterienpunktionen konstruierten Kanüle mit Innenkanüle und Mandrin punktiert.

Nach Abnahme von etwa 50 ml Blut in ein heparinisiertes Gefäß aus der Arteria brachialis folgten weitere Messungen des Blutdrucks und der Herzfrequenz bis zum Erreichen von Steady-state Werten. Danach begannen die eigentlichen Messungen des Herzzeitvolumens.

2. 3. 1. Methodik der Herzminutenvolumenbestimmung:

1. Untersucher A (siehe Abb. II) verbindet Absaugpumpe und Durchflußküvette über ein Schlauchsystem mit der Cournand-Nadel am Arm des Patienten.
2. Untersucher B setzt die Absaugpumpe in Betrieb (Absauggeschwindigkeit 20 ml/min) und gleicht das Densitometer beim Durchfluß des Blutes durch die Küvette erneut ab. Danach erfolgt Umschaltung auf das angeschlossene Registriersystem (zu diesem Zeitpunkt Basislinie mit überlagerten Pulsoszillationen).
3. Währenddessen hat Untersucher C die Spritze mit der Indikatorlösung an die in der Vena cubitalis liegende Braunüle angesetzt.
4. Nachdem Untersucher B das Startzeichen für die Injektion (Voraussetzung ist eine gerade Basislinie ohne Drift) gegeben hat, erfolgt auf ein Startsignal die rasche Injektion der Indikatorflüssigkeit (Injektionsdauer ca. 0,5 sec.).
5. Untersucher B hält den Zeitpunkt der Injektion mittels einer elektrisch ausgelösten Zeitmarke auf dem Schreiber fest.
6. Registrierung der Indikatorverdünnungskurve bis zum Gipfel der ersten Rezirkulationswelle.
7. Danach schaltet Untersucher B die Absaugpumpe sowie das Registriersystem ab. Untersucher A trennt die Verbindung zwischen Funktionskanüle und Durchflußküvette, verschließt die Kanüle mit dem Mandrin und spült die Küvette und das gesamte Schlauchsystem mit 0,9 %iger, heparinisierter NaCl-Lösung frei. Untersucher C nimmt die Injektionsspritze von der Braunüle ab und verschließt diese mit einem Plastik-Mandrin.
8. Während der nun folgenden kurzen Ruhezeit mißt Untersucher C erneut Blutdruck und Pulsfrequenz wie oben angegeben. Die Untersucher A und B stellen am Absaug- und Registriersystem den Ausgangszustand wieder her.

In dieser Weise bestimmten wir in Abständen von etwa 5 min das Herzzeitvolumen mehrere Male. Nur nach Registrierung von mindestens zwei, in Form und Größe ähnlicher Indikatorverdünnungskurven wurde die Untersuchung beendet. Nach Entfernung der Punktionskanüle komprimierte Untersucher A für die Dauer von 10 min die Arterie über der Einstichstelle und legte danach einen festen Druckverband zirkulär um die Ellenbeuge an. Nach kurzer Erholungszeit konnten die Patienten die Klinik verlassen.

HERZMINUTENVOLUMENBESTIMMUNG

Versuchsaufbau (schematisiert)

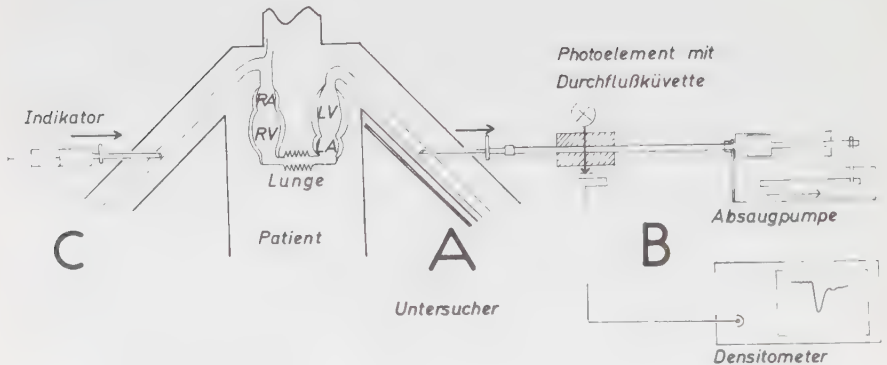


Abbildung II

Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus zur Bestimmung des Herzminutenvolumens. A, B und C stellen die Funktionsorte der Untersucher dar,

2. 3. 2. Prinzip der Herzminutenvolumenbestimmung

Gibt man in eine ruhende Flüssigkeit eine Indikatorsubstanz, so verteilt sich diese im gesamten Volumen bis zur vollständigen Durchmischung zunächst in Form einer Gauss'schen Verteilungskurve. Bei Injektion der Indikatorsubstanz in ein strömendes Flüssigkeitsvolumen wird diese Verteilungskurve in charakteristischer Weise verändert. Dies ist durch die unterschiedliche 'Reisegeschwindigkeit' der einzelnen Indikatorpartikel bedingt. Sowohl in der ruhenden wie in der strömenden Flüssigkeit läßt sich jedoch eine mittlere Konzentration des Indikators zu einem bestimmten Zeitpunkt messen. Aus dieser Konzentration und der bekannten Indikatormenge kann man das Volumen der Flüssigkeit, in dem sich bis zu diesem Zeitpunkt der Indikator verteilt hat, berechnen. In einer bewegten Flüssigkeit handelt es sich hier um ein Zeitvolumen, d. h. eine Flüssigkeitsmenge, die während einer bestimmten Zeitspanne am Beobachtungsort vorbeifließt.

Dieses Prinzip der Herzminutenvolumenbestimmung über eine Farbstoffverdünnungskurve wurde von STEWART, 1897 erstmals angewandt und zwischen 1928 und 1932 von HAMILTON und Mitarbeitern weiter verbessert.

Da bei einer Farbstoffverdünnungskurve in einem geschlossenen Kreislauf die Rezirkulationswelle zu einem Zeitpunkt erscheint, zu dem noch nicht sämtliche Indikatorpartikel den Meßort erstmals passiert haben, war die Messung einer mittleren Konzentration zunächst nicht möglich. Im Rahmen von Versuchen am isolierten Herzs-Lungen-Präparat gelang es HAMILTON zu zeigen, daß der Verdünnungsschenkel der Indikatorcurve einer einfachen exponentiellen Funktion folgt und daß eine vollständige 'Primärkurve' durch Extrapolation des oberen Teiles des Verdünnungsschenkels auf graphischem Weg erhalten werden kann. Die mittlere Konzentration der Indikatorsubstanz, d. h. die Summe der Einzelkonzentrationen entspricht der Fläche der Primärkurve und kann durch Planimetrie leicht bestimmt werden.

Injiziert man also wie in unserem Beispiel eine Indikatormenge m_I in den venösen Schenkel des Gefäßsystems und bestimmt in einer Meßküvette am arteriellen Schenkel die ankommende Indikatorkonzentration c , so gilt für die Herzminutenvolumenberechnung folgendes: Das Verhältnis der in der Meßküvette erfaßten Farbstoffmenge dm zu dem Blutzeitvolumen in der Küvette dq ist repräsentativ für das Mischungsverhältnis der Gesamtindikatormenge m_I zum Herzzeitvolumen Q . Daher gilt:

$$\frac{m_I}{Q} = \frac{dm}{dq}$$

Für dq kann das Verhältnis des Passagevolumens zur Passagezeit $\frac{dV}{dt}$ eingesetzt werden; somit ist:

$$\frac{m_I}{Q} = \frac{dt}{dV} \cdot dm$$

In diesem Ausdruck bedeutet $\frac{dm}{dV}$ die mittlere Konzentration c während der Passagezeit. Daraus ergibt sich die Grundformel:

$$Q = \frac{m_I}{c \cdot dt} \quad (\text{STEWART, 1897})$$

$$Q = \frac{m_I}{\text{Kurvenfläche}} \quad (\text{HAMILTON, 1928})$$

wobei : m_i = Farbstoff in mg und c = mittlere Konzentration in mg/l bedeuten. Wird die Zeit in Sekunden angegeben, so muß der Ansatz mit 60 multipliziert werden, um Q , das HMV in Liter/min zu erhalten. Um diese eigentlich nur für Plasma anwendbaren Werte zur HMV-Bestimmung verwenden zu können, ist bei den heute fortlaufend geschriebenen Kurven nur eine nachträgliche Eichung mit Vollblut und bekannten Farbstoffkonzentrationen nötig.

Zur Analyse der wie bereits oben erwähnt gewonnenen Indikatorverdünnungskurve sind folgende Einzelabschnitte und Amplituden von Bedeutung: (siehe auch Abb. III)

t_o	Injektionszeitpunkt (IZ) des Indikators
t_E	Erscheinungszeitpunkt der ersten Indikatorpartikel mit kürzester Wegstrecke
$t_E - t_o$	Erscheinungszeit (EZ)
t_{max}	Erscheinungszeitpunkt der meisten Indikatorpartikel = Zeitpunkt maximaler Indikatorkonzentration
$t_{max} - t_o$	Gipfelzeit (GZ)
$t_{max} - t_E$	Konzentrationszeit (KZ)
t_m	mittlerer Erscheinungszeitpunkt der Indikatorpartikel = rechnerisch ermittelte Schwerpunktlinie der Verdünnungskurve
MZZ	mittlere Zirkulationszeit
c_{max}	maximale Indikatorkonzentration
RZ	Rezirkulationszeit = Intervall zwischen der ersten und zweiten maximalen Indikatorkonzentration.

(nach BAYER et al., 1967)

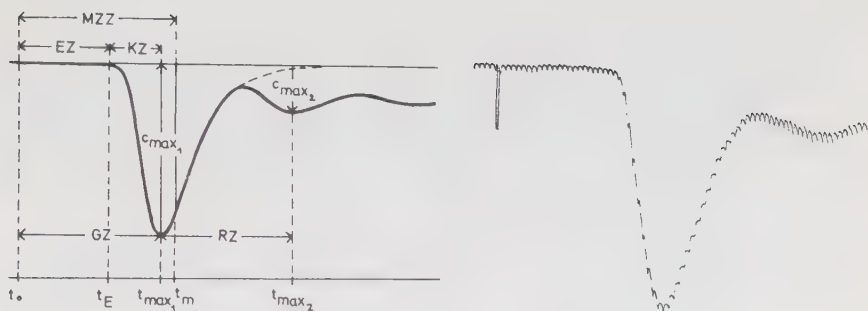


Abbildung III

Zeitintervalle und Konzentrationen (Amplituden) im Ablauf einer Indikatorverdünnungskurve. Näheres siehe Text. Rechts Abbildung einer Originalkurve unseres Labors.

Die Extrapolation der Indikatorverdünnungskurve wurde bis auf 1 % des Wertes von c_{max} durchgeführt. Zur Berechnung des Herzminutenvolumens in Liter/Minute verwendeten wir die oben erwähnte Formel von HAMILTON

$$HMV = \frac{m_I}{\text{Kurvenfläche}}$$

wobei einerseits der Zeitfaktor durch die Papiergeschwindigkeit $n = 2,5 \text{ mm/sec}$ und andererseits die Abhängigkeit von Amplitude am Schreiber und Konzentration des Indikators durch den Eichfaktor K (siehe unter Eichung) folgendermaßen eingingen:

$$HMV = K \cdot n \cdot \frac{m_I}{\text{Fläche}} \cdot \frac{60}{1000} \quad (1/\text{min})$$

Die Kurvenfläche wurde in Quadratmillimeter, die Menge des Indikators in Gramm und die Eichamplitude in Millimeter angegeben.

2. 3. 3. Eichung

Um Änderungen im Hinblick auf die Empfindlichkeit der Photozelle, des Densitometers und des Registriersystems über einen längeren Zeitraum sowie Unterschiede in der Konzentration der angesetzten Cardiogreen-Lösung nicht als Fehlergröße in die Berechnung des Herzminutenvolumens eingehen zu lassen, wurde die gesamte, im Aufbau unveränderte Anlage am Ende jeder Untersuchung neu geeicht.

Dazu teilten wir das zu Beginn der HMV-Bestimmung abgenommene heparinisierte Eichblut in drei Meßgläser (Fassungsvermögen ca. 30 ml) mit bekanntem Gewicht auf. In Glas I befand sich das sogenannte Leerblut. Glas II und III wurden mit Inhalt gewogen. Aus der Differenz der Gewichte erhielten wir die Blutmenge in Gramm.

Mit einer Tuberkulinspritze, die mit der gleichen Cardiogreen-Lösung, wie sie vorher beim Versuch verwendet worden war, gefüllt war, und deren Gewicht samt Inhalt an einer Analysenwaage mit der Genauigkeit von 1/10 mg bestimmt wurde, gaben wir unter Umrühren in Glas II etwa 3 Tropfen Cardiogreen-Lösung. Danach erfolgte erneute Bestimmung des Gewichtes der Tuberkulinspritze. Aus der Gewichts-differenz der Spritze und dem bekannten Blutvolumen erhielten wir eine Blut-Cardiogreen-Lösung von bekannter Konzentration. Gleiches gilt für die Lösung in Glas III, deren Konzentration wir etwa auf das Doppelte erhöhten. Die den jeweiligen Konzentrationen entsprechenden Amplituden am Schreiber registrierten wir durch Absaugen der einzelnen Proben mit 20 ml/min Absauggeschwindigkeit durch die Küvette, wobei das Leerblut (Glas I) dem Wert Null entsprach. Der Eichfaktor 'K' konnte demnach wie folgt berechnet werden:

$$K = \frac{a \cdot b}{c}$$

wobei: a die Amplitude in mm Millimeter
 b die Blutmenge in Gramm
 c die Menge Cardiogreen-Lösung in Gramm

bedeuten.

2. 3. 4. Indikator

Als Indikator verwendeten wir Cardiogreen (Indozyanin = Foxgreen) einen Tricarbozyanin-Farbstoff mit dem Molekulargewicht 775. pH-Änderungen zwischen pH 6 und pH 9 sowie Temperaturveränderungen zwischen 15 °C und 34 °C haben keinen signifikanten Einfluß auf die optische Dichte (FOX und WOOD, 1960). Die Toxizität von Cardiogreen ist sehr gering. Ohne Nebenwirkungen können bis zu 5 mg/kg intravenös beim Menschen gegeben werden (FOX und WOOD, 1960). Cardiogreen bindet sich schnell an Albumin und ist in dieser Verbindung stabil. Die Elimination des Farbstoffs erfolgt durch die Leber. Der Abbau vollzieht sich so rasch, daß nach 10 min nur noch 10 % und nach 20 min nur noch etwa 3 % im Blut vorhanden sind. Dadurch eignet sich diese Substanz gut für kurz aufeinanderfolgende Messungen des Herzzeitvolumens. Die Sauerstoffsättigung im Blut des Patienten muß bei der Konzentrationsbestimmung nicht in Rechnung gestellt werden, da die maximale Extinktion von Indozyanin am sogenannten isosbestischen (805 nano-Meter) liegt, d. h. an dem Punkt, an dem Oxyhämoglobin und Hämoglobin die gleiche Extinktion aufweisen. Die Bedingungen des Lambert-Beer'schen Gesetzes sind bezüglich der Lichtdurchlässigkeit bei Cardiogreen auch bei Verwendung einer schmalen Lichtbande nicht optimal erfüllt. Diese Abweichungen spielen aber nur bei höheren Konzentrationen eine Rolle (EDWARDS, BASSINGTHWAIGTHE, SUTTERER und WOOD, 1960)

In unserem Versuchsansatz injizierten wir 2 ml einer 0,125 prozentigen Lösung Cardiogreen d. h. 2,5 mg Cardigreen pro Injektion. Die Injektionsspritzen wurden vor und nach Injektion gewogen, von der Differenz wurde der Inhalt der Injektionskanüle (0,08 ml) abgezogen.

2. 3. 5. Apparate

Als Densitometer verwendeten wir eine Atlas Cardiognost R' Anlage (AZ 8003) der Firma Atlas. Die Anlage besteht aus einer Verstärkereinheit, die mit einem Einfach-Direktschreiber zusammen in einem Gehäuse untergebracht ist. Die Meßbrücke liefert in Verbindung mit dem 'Grün-Meßkopf' in einem großen Konzentrationsbereich eine logarithmierte und dadurch mit der Konzentration linear wechselnde Brückenspannung. Ein eingebautes 'Null-Instrument' erlaubt durch eine große Mittenempfindlichkeit von wenigen Mikroampere eine sehr genaue Null-Wert-Einstellung. Die wesentlichen Elemente des Meßkopfes sind eine Lampe (6 V, 0,2 Amp), ein Interferenz-Bandfilter mit sehr geringer Bandbreite, dadurch Erhalt von Licht der Wellenlänge 805nm und der Photoreceptor, der aus einem Cadmium-Selenid Photowiderstand besteht. Der Atlas Recorder ist ein Einfach-Direktschreiber mit 120 mm breitem Hartwachspapier. Er enthält einen mehrstufigen

Gegentaktverstärker mit symetrischem Eingang und kontinuierlich regelbarer Verstärkung. Die Eingangsempfindlichkeit beträgt 15 mV pro cm Schreibbreite, bei einer Eingangsimpedanz von 2×1 Megaohm. Mit der Grenzfrequenz von 20 Hertz und einer linearen Schreibbreite von 90 mm ist der Recorder an die Erfordernisse der Registrierung von Indikatorverdünnungskurven angepaßt. Wir wählten zur Registrierung eine Empfindlichkeit von ca. 22 mV/cm Schreibbreite. Die Nullage stellten wir 2 cm vom oberen Rand entfernt ein, also in einem Bereich, in dem der Schreiber linear verstärkt und registriert. (siehe auch Abb. IV)

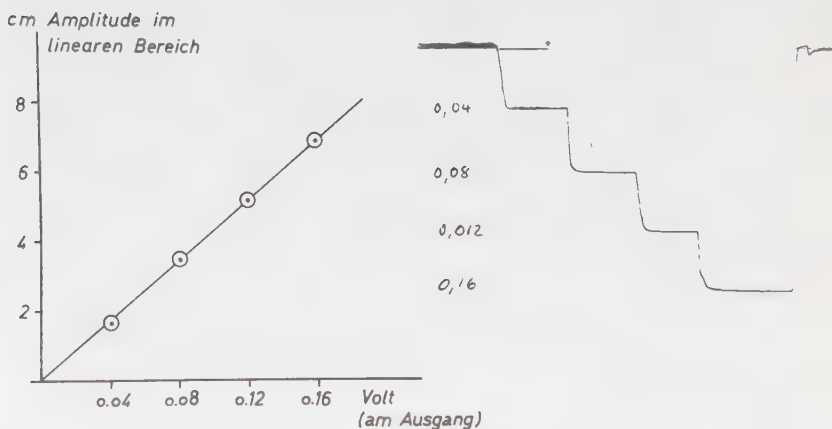


Abbildung IV

Beziehung zwischen Ausgangsspannung des Densitometers und Amplitude am Registriersystem (links schematische Darstellung), Originalregistrierung (rechts).

Die Verstärkung wurde so gewählt, daß das Maximum der Kurve 7 cm nicht überstieg. Als Papiertransportgeschwindigkeit wählten wir 2,5 mm/sec; dementsprechend waren die vom Schreiber in Abständen von 4 sec aufgezeichneten Zeitmarken 1 cm voneinander entfernt.

Als Saugpumpe diente die von Atlas hergestellte Atlas-Automatik VS 8009. in Verbindung mit einer 50 ml Glasspritze. Die verschiedenen Absauggeschwindigkeiten der Pumpe sind mit Drucktasten einstellbar und werden durch ein Redutor-Getriebe mit Synchronmotoren und elektronisch konstant gehalten.

Über einen 50 cm langen Polyäthylenschlauch (Innendurchmesser 1,5 mm) wurde die Spritze mit der Durchflußküvette verbunden. Die Verbindung von der Küvette zur Punktionsnadel hielten wir mit einer nur 8 cm langen Schlauchleitung so kurz wie möglich. Schlauchsystem wie Küvette sterilisierten wir durch Einlegen in Detergicid-Lösung für mehrere Tage. Auf eine Reinjektion des abgesaugten Blutes verzichteten wir trotzdem aus Sicherheitsgründen. Um eine turbulente Strömung und dadurch volle Durchmischung in der Meßküvette zu erzeugen, saugten wir das Blut mit einer Geschwindigkeit von 20 ml/min ab.

2. 4. Weitere Kreislaufparameter

2. 4. 1: Herzindex

Zwischen dem Sauerstoffbedarf der Peripherie und dem Herzminutenvolumen besteht eine enge Beziehung, der im sogenannten Herzindex Rechnung getragen wird. (GROLLMANN, 1935). Der Herzindex ist das Verhältnis von Herzminutenvolumen zu Körperoberfläche

$$\text{Herzindex} = \frac{H \cdot M \cdot V \text{ (l/min)}}{\text{Körperoberfläche (m}^2\text{)}}$$

Die in der Literatur hierfür angegebenen Normwerte bei Gesunden schwanken zwischen 4,2 l/min/m² (DEXTER et al., 1951) und 3,12 l/min/m² (COURNAND et al., 1954). Die im Rahmen anderer Untersuchungen von uns erstellten Durchschnittswerte gesunder Probanden (Männer im Alter zwischen 20 und 35 Jahren) liegen bei 3,34 ± 0,89 l/min/m².

Die Körperoberfläche kann näherungsweise mit der Formel von DU BOIS bestimmt werden:

$$O = G^{0,425} \cdot H^{0,725} \cdot 71,84 \text{ (m}^2\text{)}$$

wobei:

O	die Körperoberfläche in m ²
G	das Gewicht in kg und
H	die Größe in cm bedeuten.

(Du BOIS u. Du BOIS, 1916)

In unserem Fall entnehmen wir die Werte der Körperoberfläche aus einem nach obiger Formel erstellten Nomogramm.

2. 4. 2. Herzfrequenz

Die während der HMV-Bestimmung herrschende Pulsfrequenz wurde aus den Pulsoszillationen der Indikatorverdünnungskurve ermittelt. Die Oszillationen kommen durch Verdichtung des Blutes in der Kuvette bei Druckschwankungen zustande. Daraus resultiert eine regelmäßig wechselnde Lichtdurchlässigkeit der Blutsäule. Durch Auszählung der einzelnen Zacken über eine möglichst lange Strecke (mindestens 12 sec = 3 cm) und entsprechende Multiplikation erhielten wir die jeweilige Herzfrequenz. Wir sind der Ansicht, daß diese Vorgehen besonders im Hinblick auf die Berechnung des Schlagvolumens die größtmögliche Exaktheit besitzt. Kontrollen der Herzfrequenz vor und zwischen den HMV-Bestimmungen wurden palpatrisch durchgeführt.

2.4.3. Schlagvolumen

Das Schlagvolumen und der Schlagvolumenindex wurden in üblicher Weise durch Division des Herzminutenvolumens bzw. des Herzindex durch die Frequenz errechnet.

2.44 Blutdruck

Wie die Herzfrequenz wurde vor und nach jeder HMV-Bestimmung der Blutdruck nach der üblichen Methode von Riva-Rocci am Arm des Patienten auskultatorisch gemessen. Den arteriellen Mitteldruck errechneten wir näherungsweise aus dem diastolischen Blutdruck plus einem Drittel der Blutdruckamplitude.

2. 4. 5. Peripherer Gesamtwiderstand

Der Berechnung des Gesamtwiderstandes liegt die Formel von Hagen-Poiseuille zugrunde. Nach entsprechender Umformung läßt sich der Widerstand aus dem Stromvolumen in der Sekunde und dem Druckunterschied der Mitteldrücke in der Brachialarterie (BA_m) und dem rechten Vorhof (Ad_m) bestimmen, wobei:

$$R = \frac{BA_m - Ad_m}{MV} \cdot 1332 \quad (\text{dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

MV : 60

Der Normalwert liegt im Mittel nach DEXTER et al., (1950) sowie RILEY et al., (1948) um $1100 \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$.

Der Brachialarterienmitteldruck (BA_m) ist nach WEZLER und BÖGER₁(1938) annähernd $(0,43 \cdot \Delta p) + pd$ bei nach RIVA-ROCCI gemessenen Werten. Δp bedeutet dabei die Blutdruckamplitude und pd den diastolischen Blutdruck.

Der Mitteldruck im rechten Vorhof wurde von uns nicht gemessen. Die Korrektur bei der Berechnung des BA_m nach der Formel $BA_m = (0,33 \cdot \Delta p) + pd$ kam jedoch den Werten bei Annahme eines normalen rechten Vorhofdruckes annähernd gleich. Die von uns verwendete Formel lautete somit:

$$R = \frac{BA_m}{MV : 60} \cdot 1332 \text{ (dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5})$$

Um das Sekundenvolumen in ml/sec ausgedrückt zu erhalten, wurde das Herzminutenvolumen in ml/min eingesetzt und durch 60 geteilt.

2. 4. 6. Erscheinungszeit

Die Erscheinungszeit (EZ) entspricht der Zeit vom Moment der Injektion des Indikators bis zum Eintreffen der ersten, auf dem kürzesten Weg 'gereisten' Indikatorpartikel am Meßort. Im allgemeinen sprechen kurze Erscheinungszeiten für hohe Zeitvolumina und lange Erscheinungszeiten für niedrige Stromstärken. Die Messung der EZ erfolgte vom Zeitpunkt der Injektion (Ereignismarke auf der Kurve) bis zum ersten erkennbaren und endgültigen Abweichen der Kurve von der Basislinie. Unsere Normalwerte lagen für diesen Parameter bei 8 - 13 sec. HEGGLIN und Mitarb., (1962) geben für die AOZ eine der AAZ in etwa entsprechende Größe 8 - 12 sec als Mittelwert an.

2. 4. 7. Herzarbeit

Der physikalische Begriff der Arbeit ist u.a. durch das Produkt aus Druck und Volumen definiert. Da wir Volumen und Druck im Kreislauf kennen, können wir die Herzarbeit nach der Formel

$$\text{linksventrikulärer Arbeitsindex} = \frac{HI \cdot 1,055 \cdot (BA_m - 5) \cdot 13,6}{1000}$$

ausgedrückt in $\text{mkg}/\text{min}/\text{m}^2$ berechnen (BAYER et al., 1967).

Der Normalwert wird von DEXTER et al., (1951) mit $4,5 \text{ mkg}/\text{min}/\text{m}^2$ angegeben. Von den gemessenen hämodynamischen Größen wurden die Mittelwerte aus jeweils zwei Einzeluntersuchungen miteinander verglichen. Die statistische Auswertung erfolgte nach dem gepaarten t-Test nach Student. Als Signifikanzgrenzen wurden Irrtumswahrscheinlichkeiten von 5 % ($\hat{= } p < 0,05$) als signifikant und von 1 % ($\hat{= } p < 0,01$) als hochsignifikant angenommen.

3. ERGEBNISSE

Einen Überblick über die oben aufgeführten gemessenen bzw. berechneten Parameter geben die Abbildungen V und VI sowie die Tabelle IV.

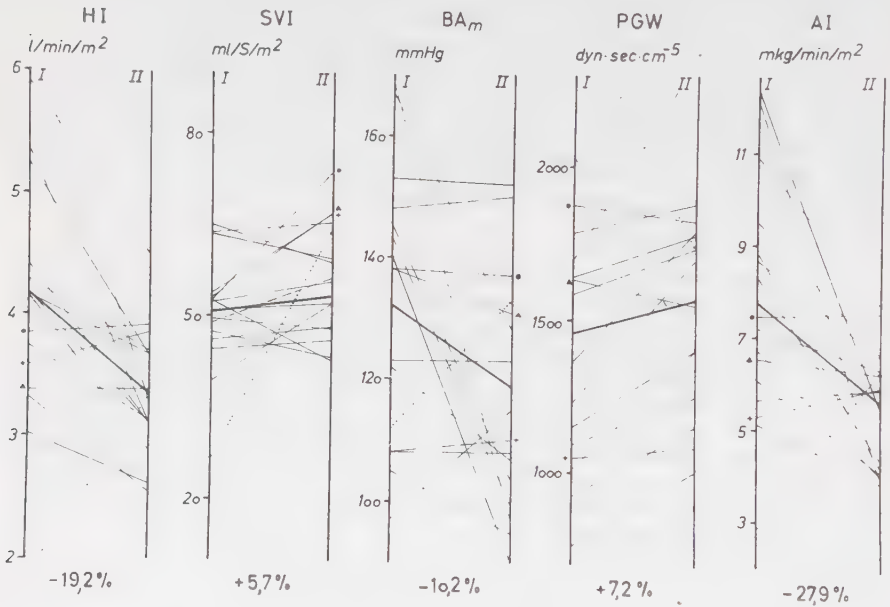


Abbildung V

Werte des Herzindex (HI), des Schlagvolumenindex (SVI), des arteriellen Mitteldrucks (BA_m), peripheren Gesamtwiderstandes (PGW) und des links-ventrikulären Arbeitsindex (AI) vor (I) und unter (II) Therapie mit Propranolol der 16 untersuchten Patienten, (dünne Linien). Dicke Linien bedeuten die Mittelwerte aller Patienten. Unten prozentuale Änderung. (Pat. 8:, Pat. 10: ----, Pat. 5: +, Pat. 9: ●, Pat. 13: ▲)

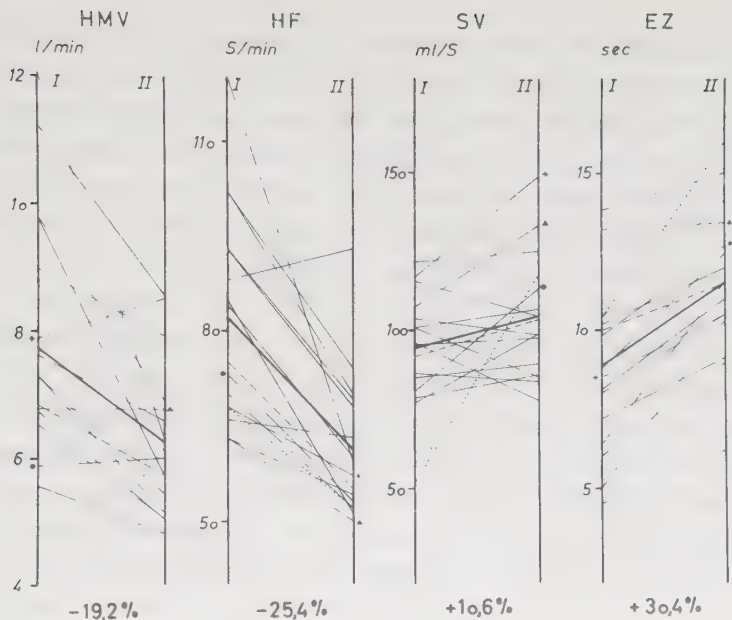


Abbildung VI

Werte des Herzminutenvolumens (HMV), der Herzfrequenz (HF), des Schlagvolumens (SV) und der Erscheinungszeit des Indikators (EZ) vor (I) und unter (II) Therapie mit Propranolol der 16 untersuchten Patienten. Erläuterungen wie bei Abbildung V.

3. 1. Die vor Beginn der Behandlung bestimmten Werte der Herzminutenvolumina lagen zwischen 12,09 l/min und 3,55 l/min, die der Herzindizes zwischen 6,26 l/min/m² und 1,82 l/min/m². Bei 4 Patienten lag der Herzindex über 4,91 l/min/m² (Mittelwert des Normalkollektives plus doppelte Standardabweichung). Der mittlere Ausgangswert war mit 4,16 l/min/m² vergleichsweise hoch.

Der durch die Therapie mit Propranolol induzierte Abfall des Herzminutenvolumens betrug im Durchschnitt 19,2 % ($p < 0,005$). Wie sich aus Abb. V eindeutig ersehen läßt, trat bei denjenigen Patienten, die vor Beginn der Behandlung einen erhöhten Herzindex aufwiesen, eine stärkere Senkung des Herzminutenvolumens unter der Behandlung ein. Insgesamt entsprach der

Mittelwert der unter Therapie bestimmten Herzindizes dem von uns und anderen Autoren angegebenen Normbereich.

Ein Patient (Nr. 8, in der Abb. V und VI mit gekennzeichnet) entwickelte nach Beginn der Propranololtherapie Symptome einer Herzinsuffizienz, die nach Digitalisierung verschwanden. Der, bei diesem Patienten unter der kombinierten Therapie mit Propranolol und Digitalis beobachtete Anstieg des Herzindex kann dadurch erklärt werden.

3. 2. Die Ausgangsherzfrequenz unserer Patienten bewegte sich zwischen 63 und 120 Schlägen/min. Dabei fiel auf, daß Frequenzen über 90 Schlägen/min vor allem bei denjenigen Patienten registriert werden konnten, bei denen sich auch ein über die Norm erhöhtes Herzminutenvolumen fand. Mit Ausnahme von einem Patienten (Anstieg von 88 auf 93 Schläge/min, Pat. Nr. 7; bei dem darüberhinaus auch keine Blutdrucksenkung nachweisbar war) sank die Herzfrequenz während der Behandlung in allen Fällen ab. Die durchschnittliche Abnahme um 25,4 % war mit $p < 0.0005$ hochsignifikant.

3. 3. Das Schlagvolumen und der Schlagvolumenindex stiegen im Mittel geringfügig, jedoch signifikant an ($p < 0.05$). Der mittlere Anstieg des SVI betrug 5,7 %, was einer mittleren Zunahme von $2,88 \text{ ml/S/m}^2$ entspricht.

3. 4. Eine deutliche Senkung des arteriellen Mitteldruckes ließ sich bei 10 Patienten unter der Therapie mit Propranolol verzeichnen. Bei 2 Patienten fanden wir keine Änderung und bei 4 Patienten geringgradige Anstiege des BA_m (u.a. Pat. 8). Die durchschnittliche Abnahme des Druckes betrug 12,3 mmHg, das entspricht 10,2 % und war mit $p < 0.05$ signifikant.

3. 5. Der periphere Gesamtwiderstand, der bei unseren Patienten bereits in der Placeboperiode im Mittel mit $1459 (SD \pm 464,7) \text{ dyn} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ leicht erhöht war, stieg bei 11 Patienten unter der Therapie weiter an, zeigte bei 2 Patienten eine geringfügige und bei weiteren 2 Patienten eine starke Abnahme. Dieses eklatante Absinken des Widerstandes trat bei dem Patienten mit latenter Herzinsuffizienz (Pat. 8) und bei einer Patientin (Nr. 10) auf,

die im Anschluß an eine etwas schwierige Arterienpunktion kurzzeitig kollabierte. Der zum Zeitpunkt der Herzminutenvolumenbestimmung gemessene Blutdruck war erniedrigt gegenüber den vorher und nachher gemessenen Werten. Werden beide Patienten von der statistischen Auswertung ausgeschlossen, so ergibt sich für die restlichen 14 Patienten ein hochsignifikanter Anstieg des PGW ($n = 14$, $p < 0,0025$). Bei drei Patienten (Nr. 5, 9, 13), bei denen kein Absinken des Herzminutenvolumens unter Therapie beobachtet werden konnte, war auch keine klare Änderung (Anstieg) des peripheren Gesamtwiderstandes zu verzeichnen (Abb. V und VI +, ●, ▲).

3. 6. Betrachten wir den linksventrikulären Arbeitsindex (AI) unserer Patienten, so zeigte sich in der Placeboperiode mit $7,74 \text{ mkg/min/m}^2$ ein gegenüber Normalpersonen erhöhter Wert. Im Laufe der Behandlung sank dieser Parameter bei 12 Patienten ab und stieg bei 4 Patienten geringfügig an. Der durchschnittliche Abfall des Arbeitsindex betrug im Gesamtkollektiv 27,9 % und war mit $p < 0,005$ hochsignifikant.

3. 7. Die Erscheinungszeit des injizierten Farbstoffes in der Arteria brachialis stieg im Durchschnitt von 8,89 sec in der Placeboperiode auf 11,59 sec unter der Behandlung um 30,4 % des Ausgangswertes an und bewegte sich damit noch im Bereich der Normwerte. Dieser Anstieg war mit $p < 0,0005$ hochsignifikant.

3. 8. Nebenwirkungen

Die am Ende jeder Periode durchgeführten Untersuchungen von Hämoglobin, Leukozyten, SGOT, SGPT, alkalischer Phosphatase, Harnstoff-N und Kreatinin ergaben während des gesamten Beobachtungszeitraumes ausnahmslos Normalwerte, die keine Änderungstendenz erkennen ließen.

Bei zwei Patienten entwickelte sich unter Gabe von Propranolol eine Herzinsuffizienz, die bei einem Patienten nach Digitalisierung wieder verschwand. Der andere Patient mußte jedoch auf Grund dieser Nebenwirkung vom weiteren Ablauf der Studie ausgeschlossen werden. Das bei einem Patienten unter der Therapie mit Propranolol aufgetretene makulopapulöse Exanthem klang nach Absetzen des β -Rezeptorenblockers ohne zusätzliche Therapie wieder ab. Bei einem Patienten stellte sich unter der Therapie mit Propranolol eine Diarrhoe ein, die auf Reduzierung der Dosis sistierte. Nahezu alle Versuchspersonen klagten über verstärkte Müdigkeit sowie ein Druckgefühl in der Magengegend unmittelbar nach Einnahme von Propranolol.

n = 16		Mittelwert	Standard- abweichung	Signifikanz	delta- Prozent
H M V	I	7,77	2,17	$p < 0,005$	- 19,2
	II	6,28	1,20		
Herzindex	I	4,16	1,12	$p < 0,005$	- 19,2
	II	3,36	0,51		
Herz- frequenz	I	82,06	16,7	$p < 0,0005$	- 25,4
	II	61,25	11,4		
Schlag- volumen	I	94,29	17,8	$p < 0,05$	+ 10,6
	II	104,33	19,6		
Schlag- volumen- index	I	50,51	9,5	$p < 0,05$	+ 5,7
	II	53,39	9,7		
Mittel- druck BA _m	I	132,2	22,1	$p < 0,025$	- 10,2
	II	118,7	18,6		
Peripherer Gesamt- Widerstand	I	1459	464,7	$p < 0,15$ *	+ 7,2
	II	1564	355,7		
Erscheinungs- zeit	I	8,89	2,8	$p < 0,0005$	+ 30,4
	II	11,59	2,5		
Arbeits- index	I	7,74	2,6	$p < 0,005$	- 27,9
	II	5,58	1,3		

* für n = 14, $p < 0,0025$

Tabelle IV

Mittelwerte und prozentuale Änderungen der bei den Herzminutenvolumenbestimmungen gemessenen und berechneten hämodynamischen Parameter von 16 Patienten.

I = Messung am Ende der Placeboperiode, II = Werte unter Therapie mit Propranolol.

4. DISKUSSION

Die bisher in der Literatur veröffentlichten Ergebnisse über die antihypertensive Wirkung von β -Rezeptorenblockern bei Hypertonie sind widersprüchlich. Unsere Ergebnisse belegen, daß durch eine mehrwöchige orale Therapie mit Propranolol der Blutdruck bei Patienten mit essentieller Hypertonie verschiedener Schweregrade gesenkt werden kann. Wird jedoch der β -Rezeptorenblocker im akuten Versuch intravenös verabreicht, so ist zwar eine signifikante Senkung von Herzminutenvolumen und Herzfrequenz nachzuweisen, der arterielle Blutdruck ändert sich jedoch nicht oder nur sehr geringfügig (SHINEBOURNE et al., 1967, MOLZAHN et al., 1968, GILFRICH et al., 1968, ULRICH et al., 1968 und FROHLICH et al., 1968). Im Rahmen offener Studien beobachteten PRICHARD und GILLAM, nach hochdosierter Verabreichung von Propranolol (Dosis in Einzelfällen bis zu 4000 mg/die) ausgezeichnete therapeutische Ergebnisse bei nahezu allen Arten der Hypertonie. Die Autoren sprachen auf Grund dieser Ergebnisse dem Propranolol eine stärkere antihypertensive Wirkung als herkömmlichen Antihypertensiva wie zum Beispiel alpha-Methyldopa oder Guanethidin zu (PRICHARD und GILLAM, 1964 u. 1969). Im Gegensatz zu diesen und ähnlichen Studien (ZACHARIAS et al., 1972, HANSON et al., 1971) stehen die Ergebnisse der Arbeiten, die in Einfach- oder Doppelblind-Ansätzen nur durchschnittliche Blutdrucksenkungen um 20 mmHg systolisch und 12 mmHg diastolisch zeigten. Die Ergebnisse mit Propranolol und anderen β -Rezeptorenblockern (Oxprenolol oder Alprenolol) entsprachen dabei einander. Die tägliche Dosis lag zwischen 140 mg/die und 420 mg/die Propranolol oder äquivalenten Dosen der anderen Substanzen (RICHARDSON et al., 1968, DORPH et al., 1968, FROHLICH et al., 1968, TIBBLIN u. ABLAD et al., 1969, FURBERG u. MICHAELSON et al., 1969, WAAL-MANNING et al., 1970, BENGTSSON et al., 1972 a und b). Die Arbeitsgruppe von BÜHLER et al., (1972) beobachtete bereits ausreichende antihypertensive Effekte bei einer mittleren Dosierung von 140 mg/die Propranolol.

In unserer Studie ließ sich eine ausreichende antihypertensive Wirkung von Propranolol meist in einem Dosisbereich zwischen 200 mg/die und 400 mg/die nachweisen. Eine Dosissteigerung auf 1000 mg/die brachte keine weitere signifikante Blutdrucksenkung, wenn nicht schon vorher ein antihypertensiver Effekt nachweisbar war. Im Gegensatz dazu konnten BENGTSSON et al., (1972) bei einer kleinen Gruppe von Patienten (n = 9) durch Verdopplung der Propranololdosis von 400 mg/die auf 800 mg/die nahezu eine Verdopplung des antihypertensiven Effektes beobachten. Auch PRICHARD und GILLAM, (1969) fanden bei stufenweiser Steigerung der Propranololdosis bis auf 4000 mg/die eine zunehmende blutdrucksenkende Wirkung des β -Rezeptorenblockers, ohne daß stärkere Nebenwirkungen auftraten.

Während sich die β -blockierende Wirkung am Herzen bei akuter intravenöser oder oraler Gabe eines Blockers bereits nach 30 - 60 min. nachweisen läßt (SHINEBOURNE und FLEMING et al., 1968, MOLZAHN et al., 1968, ULRICH et al., 1968, GILFRICH et al., 1968) schwankt der Beginn der antihypertensiven Wirkung bei oraler Dauertherapie zwischen wenigen Tagen (BÜHLER et al., 1972, FRANCIOSA et al., 1973) und mehreren Wochen bis Monaten (TIBBLIN und ABLAD, 1969, PRICHARD und GILLAM, 1969). Die von uns beobachtete signifikante Abnahme des Herzminutenvolumens beziehungsweise des Herzindex stimmt mit den Ergebnissen anderer Autoren (FROHLICH et al., 1968/1970, GEBHARDT et al., 1967, PRICHARD et al., 1969, ULRICH et al., 1968) auch quantitativ gut überein. Wie Abb. VII zeigt, korrelieren die Änderungen des Herzindex und des Mitteldrucks signifikant miteinander; d. h. die Blutdruckabnahme ist umso ausgeprägter je stärker das Herzzeitvolumen unter der Therapie mit Propranolol abnimmt. Diese Befunde wurden bisher in chronischen Untersuchungen am Menschen nicht erhoben. Sie sprechen dafür, daß der kardialen Wirkung der β -Rezeptorenblocker in der Hochdrucktherapie eine wichtige Bedeutung zukommt. Die von FROHLICH et al., (1968/1970) getroffene Feststellung, daß das Maß des antihypertensiven Effektes bei Langzeittherapie proportional mit der Höhe des Ausgangsherzminutenvolumen wächst, konnten wir der Tendenz

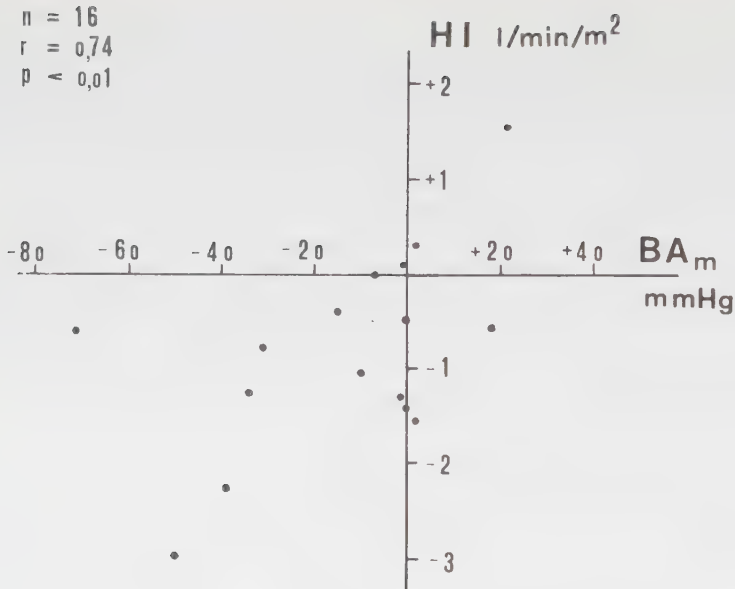


Abbildung VII

Korrelation der Änderungen des Herzindex (HI) und des arteriellen Mittel-
druckes (BA_m) bei den einzelnen Patienten nach Therapie mit Propranolol.

nach bestätigen: Bei den 4 Patienten mit eindeutig erhöhtem Herzindex be-
trug die Blutdrucksenkung im Mittel 22 mmHg, bei den übrigen 12 Patienten
im Mittel 10 mmHg. Dies ist von Bedeutung für die Auswahl von Hochdruck-
patienten, die für eine Therapie mit β -Rezeptorenblockern geeignet sind.
Wegen der schwierigen und technisch aufwendigen Herzminutenvolumenbe-
stimmung kommt der Herzindex nur bedingt als Auswahlkriterium in Be-
tracht. Die 4 Patienten mit eindeutig erhöhtem Herzindex hatten ausnahms-
los auch die höchsten Ausgangsherzfrequenzen. Bei den 8 Patienten mit
einer Ausgangsherzfrequenz von über 80 Schlägen/min sank der Mitteldruck
unter Therapie durchschnittlich um 19 mmHg, bei den übrigen Patienten
mit tieferen Ausgangsfrequenzen um durchschnittlich 7 mmHg ab. Die Be-
ziehung zwischen der blutdrucksenkenden Wirkung und der Ausgangsherz-

frequenz war jedoch statistisch nicht zu sichern.

Die unter Propranololgabe bei unseren Patienten aufgetretene signifikante Änderung der Ruheherzfrequenz läßt sich direkt auf die β -sympathikolytische und z. T. auf die membranstabilisierende Wirkung zurückführen und steht im Einklang mit der Literatur (Literatur bei LYDTIN, 1970). Die Herzfrequenz nahm unter der Therapie mit Propranolol prozentual etwas stärker ab als der Herzindex. Daraus resultiert eine geringfügige Zunahme des Schlagvolumenindex um 6 Prozent. Aus der Abnahme von Mitteldruck und Herzindex resultiert eine deutliche Verminderung des linksventikulären Arbeitsindex um 28 Prozent. Die Zunahme der Erscheinungszeit ist zunächst durch die Senkung des Herzzeitvolumens zu erklären; ob ein möglicher Anstieg des zentralen Blutvolumens dabei eine Rolle spielt, läßt sich aus den vorhandenen Daten nicht sicher beurteilen. Der Mitteldruck nahm trotz einer geringen, statistisch nicht signifikanten Zunahme des errechneten peripheren Gefäßwiderstandes ab. Andere Untersucher (FROHLICH et al., 1968, MOLZAHN et al., 1968, GILFRICH et al., 1968, ULRICH et al., 1968) fanden unter Dauertherapie der Hypertonie mit β -Rezeptorenblockern keine Abnahme des peripheren Gesamtwiderstandes.

Diese im chronischen Versuch beobachteten Wirkungen der Therapie mit β -Rezeptorenblockern - Abnahme des Herzzeitvolumens, Abnahme des arteriellen Mitteldruckes bei gleichbleibendem oder sich nur wenig änderndem peripheren Widerstand - sind grundsätzlich verschieden von den Beobachtungen im akuten Versuch, der eine Abnahme des Herzzeitvolumens und Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes bei unverändertem arteriellen Mitteldruck ausweist.

Der Mechanismus der Blutdrucksenkung durch β -Rezeptorenblocker ist bis heute noch nicht eindeutig geklärt. Nach den in der Literatur mitgeteilten Befunden betrachtet ein Teil der Autoren die Verminderung des β -adrenergen Antriebs am Herzen und die daraus resultierende Abnahme des Herzminutenvolumens über eine Verminderung der Frequenz als eine

entscheidende oder zumindest als eine Teilursache des antihypertensiven Effektes (FROHLICH et al., 1968/1970, GEBHARDT et al., 1967, PRICHARD et al., 1969, ULRICH et al., 1968). Dabei könnte der Abnahme des Herzminutenvolumens unter Belastung entscheidende Bedeutung zukommen. Auch unsere Ergebnisse sprechen dafür, daß in der Abnahme der Herzfrequenz und damit eng verbunden des Herzminutenvolumens zumindest ein Teilaspekt der Wirkung zu sehen ist. Andererseits fanden z.B. ZACHARIAS et al., (1973), TARAZI et al., (1972) bei β -Blockern mit 'intrinsic'-adrenerger Eigenwirkung, die keinen oder nur einen vorübergehenden Effekt auf das Ruheherzminutenvolumen ausüben, eine der Propranololwirkung vergleichbare Blutdrucksenkung.

Als Mechanismus der antihypertensiven Wirkung von β -Rezeptorenblockern wird seit ihrer ersten Feststellung eine Sollwertverstellung der Barorezeptoren diskutiert (PRICHARD und GILLAM, 1964). Im Akutversuch kann sich bei unverändertem Mitteldruck der adäquate Reiz für die Nervenendigungen im Karotissinus ändern. Folgende Faktoren führen - wie eine Blutdrucksenkung - zu einer Abnahme der Impulszahl der afferenten Fasern:

1. Bei gleichem Mitteldruck führt eine Abnahme der Blutdruckamplitude zu einer Verminderung der Impulszahl. Bei akuter Anwendung von Propranolol wurde fast regelmäßig eine Abnahme des Schlagvolumens und soweit untersucht auch eine Abnahme der Blutdruckamplitude gefunden.
2. Ebenso wie die intraventrikuläre Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt_{max} in der isovolumetrischen Phase der Kontraktion abnimmt, vermindert sich auch die arterielle Druckanstiegsgeschwindigkeit dp/dt . Da auch das arterielle dp/dt einen adäquaten Reiz für die Karotissinusnervenendigungen darstellt, kann auch auf diesem Weg die Impulshäufigkeit abnehmen.

3. Jede einzelne Systole löst eine Impulssalve der Karotissinuskervenen-
endigungen aus und über die propranololinduzierte Abnahme der Herz-
frequenz kommt es zu einer Verminderung der Impulszahl.
4. Der Blutdruckanstieg bei Belastung nimmt bereits im Akutversuch ab.
Die bei alltäglichen psychischen und physischen Belastungen auftreten-
de Stimulierung des Karotissinus wird dadurch vermindert.

Bei Weiterbestehen dieser Bedingungen durch chronische Gabe eines β -Rezeptorenblockers könnte das normale Impulsmuster der Barorezeptoren wieder hergestellt werden. Da sie durch mechanische Reize (Dehnung) stimuliert werden, können sie auf eine bleibende Änderung des adäquaten Reizes nicht mit einer bleibenden Änderung des Impulsmusters reagieren. Das Impulsmuster nähert sich mit einer gewissen Zeitkonstante wieder dem Ausgangszustand. Somit kann die ursprüngliche Zunahme des peripheren Gesamtwiderstandes auf die Dauer nicht aufrechterhalten werden. Befunde des Arbeitskreises um GUYTON lassen sich mit diesen Vorstellungen vereinbaren.

Der in jüngster Zeit diskutierte Zusammenhang zwischen der antihypertensiven Wirkung von Propranolol und der Höhe des Plasmaprenin-
spiegels kann als eine Arbeitstheorie zum Verständnis des antihypertensiven Mechanismus der β -Rezeptorenblocker herangezogen werden. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, daß Propranolol die Reninsekretion sowohl im Tierversuch (ASSAYKEEN et al., 1970, WINER et al., 1972) als auch beim Menschen (MICHAELAKIS u. Mc ALLISTER, 1972, WINER et al., 1969) hemmt. Patienten mit hohen Reninausgangswerten zeigten nach einer Gabe gleichzeitig mit einem deutlichen Abfall der Reninwerte die stärkste Blutdrucksenkung, während man bei Patienten mit normalen oder erniedrigten Reninausgangswerten eine geringe oder keine Abnahme der Blutdruckwerte und Plasmapreninspiegel feststellte (BÜHLER et al., 1972 a und b). Im Gegensatz dazu liegen andere Untersuchungen einer Gruppe japanischer Forscher (LYDTIN et al., 1974, TARAZI et al., 1972), die keine sichere

Korrelation zwischen den Plasmanininausgangswerten und dem antihypertensiven Effekt von Propranolol ergaben.

Da man unter β -Blockade Wirkungen beobachtet, die eindeutig in Zusammenhang mit dem **Zentralnervensystem** stehen, muß auch an die Möglichkeit einer Blutdrucksenkung über einen zentralen Angriffspunkt gedacht werden. Diese Annahme wurde durch die Tatsache bestärkt, daß nach Gabe von Propranolol in die Gehirnventrikel von anästhesierten oder wachen Tieren ein Blutdruckabfall resultiert (DOLLERY et al., 1973). Es ist jedoch bisher noch nicht eindeutig nachgewiesen, ob die β -Blockade oder irgendein anderer Effekt auf die zerebralen Aminospiegel für diese zentrale Wirkung von Propranolol verantwortlich ist (KELLIHER u. BUCKLEY, 1970). Allerdings sind β -Rezeptorenblocker wie zum Beispiel Practolol, das die Blut-Hirn-Schranke nicht passiert, im Prinzip auch antihypertensiv wirksam. Welchem von den diskutierten Mechanismen im Bezug auf die antihypertensive Wirkung von Propranolol im Rahmen der komplexen Pathogenese der Hypertonie das Hauptgewicht zukommt, müssen die Ergebnisse weiterer Untersuchungen zeigen. Gleiches gilt für die Frage eines gezielten Einsatzes von β -Blockern bei bestimmten ätiopathogenetisch abgrenzbaren Formen der Hypertonie. Die Ergebnisse unserer Studie rechtfertigen den Versuch einer oralen Langzeittherapie mit Propranolol bei Patienten mit essentiellen Hypertonien unterschiedlicher Schweregrade. Dies gilt besonders für die Patienten, deren Hochdruckkrankheit mit einem erhöhten Herzminutenvolumen einhergeht. Unter Einbeziehung der Ergebnisse anderer Arbeitsgruppen ist diese Form der antihypertensiven Therapie in Frühfällen auch als Monotherapie vertretbar. Da die β -Rezeptorenblocker einen mehr oder weniger ausgeprägten frequenzsenkenden Effekt am Herzen zeigen, ist eine Kombination dieser Substanzen mit anderen Antihypertonika, deren Wirkprinzip hauptsächlich eine periphere Vasodilatation ist (z. B. Hydralazin oder Minoxidil), zur Ausschaltung der reflektorischen kardialen Stimulation gut vertretbar.

Große Beachtung sollte den Kontraindikationen einer Behandlung mit β -Rezeptorenblockern zukommen. Besonderes Gewicht besitzen die obstruktiven Lungenveränderungen sowie die latente Herzinsuffizienz, die unter β -Blockade manifest werden kann. Eine manifeste Herzinsuffizienz schließt den Einsatz von β -Blockern grundsätzlich aus, da hier das Herz für die Erhaltung einer Restfunktion auf den endogenen β -adrenergen Antrieb angewiesen ist.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Von 21 ambulanten Patienten mit essentieller Hypertonie der Schweregrade I - III erhielten während einer Einfach-Blind Studie 18 Patienten nach einer Placeboperiode von mindestens 14 Tagen Propranolol als Monotherapie über 9 Wochen. Die für alle Patienten einheitliche orale Initialdosis von 200 mg wurde in Abständen von 3 Wochen stufenweise auf maximal 1000 mg/die erhöht, falls bei den niedrigen Dosierungen keine ausreichende Blutdrucksenkung erzielt werden konnte. Am Ende der Placeboperiode sowie nach Eintritt eines ausreichenden antihypertensiven Effektes wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

- a) Bestimmung des Herzminutenvolumens mit der Farbstoffverdünnungsmethode nach STEWART und HAMILTON,
- b) Mehrmalige Messungen der systolischen und diastolischen Blutdrücke nach RIVA ROCCI,
- c) Messungen der Herzfrequenz.

Die Behandlungsergebnisse zeigen eine signifikante Senkung des arteriellen Mitteldruckes sowie eine hochsignifikante Abnahme des Herzzeitvolumens und damit des Herzindex, der Herzfrequenz und des linksventrikulären Arbeitsindex. Außerdem wurde ein Anstieg des peripheren Gesamtwiderstandes und des Schlagvolumens gefunden. Die Kreislaufzeiten nahmen in allen Fällen zu. Die antihypertensive Wirkung von Propranolol trat bei einer täglichen Dosis zwischen 200 und 400 mg in Erscheinung. Die Erhöhung der Dosis auf 1000 mg pro die erbrachte in dieser Serie keine zusätzlichen Effekte. Unter der Behandlung mit Propranolol entwickelten sich bei 2 Patienten Zeichen einer zunehmenden Herzinsuffizienz, die uns in einem Fall zum Absetzen der Therapie zwang. Bei einem Patienten trat ein makulopapulöses Exanthem, bei einem anderen eine ausgeprägte Diarrhoe auf. Das Allgemeinbefinden der Patienten sowie blutchemische Kontrollen zeigten keine richtungsgebundenen Änderungen.

Die Beziehungen zwischen der Abnahme des Herzindex und der Änderung des arteriellen Mitteldruckes werden diskutiert. Im Zusammenhang damit werden verschiedene andere mögliche Wirkungsmechanismen (Änderung der Barorezeptorenempfindlichkeit, der Beeinflussung des zentralnervösen Systems sowie des Renin-Angiotensin-Systems) besprochen und Folgerungen für die praktische Therapie gezogen. β -Blocker eignen sich besonders für die Therapie der Hochdruckformen, bei denen Hinweise auf eine erhöhte kardiale Sympathikusaktivität (Herzfrequenz, Herzminutenvolumen) bestehen.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- ACKENHEIL, M., T. KUSUS, M. NIKLAS, W. DANIEL, W. SCHIERL,
H. LYDTIN:
Über den Einfluß von Propranolol auf die renale
Katecholaminausscheidung bei der Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 135 (1970)
- ASSAYKEEN, T.A., P.L. CLAYTON, A. GOLDFIEN:
Effect of alpha- and betaadrenergic blocking agents on the
renin response to hypoglycemia and epinephrine in dogs.
Endocrinology 87, 1318 (1970)
- BAYER, O., F. LOOGEN, H.H. WOLTER:
Die Herzkatheterisierung bei angeborenen und erworbenen
Herzfehlern.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)
- BÜHLER, F.R., L. BAER, E.D. VAUGHAN, H.R. BRUNNER,
J.H. LARAGH:
Inhibition of renin secretion by propranolol:
a specific treatment for renal hypertension?
J. Clin. Invest. 51, 17 a (1972 a)
- BÜHLER, F.R., J.H. LARAGH, L. BAER, E.D. VAUDHAN,
H.R. BRUNNER:
Propranolol inhibition in renin secretion. A specific approach
to diagnosis and treatment of renin dependent hypertensive
diseases.
N. Engl. J. Med. 287, 1209 (1972 b)
- BENGTTSSON, C.:
Comparison between alprenolol and chlorthalidone as
antihypertensive agents.
Acta med. scand. 191, 433 (1972 a)
- BENGTTSSON, C.:
Comparison between alprenolol and propranolol as
antihypertensive agents.
Acta med. scand. 192, 415 (1972 b)
- COURNAND, A., R. L. RILEY, E. S. BREED, E. de. F. BALDWIN,
D. W. RICHARDS jr.:
Measurement of cardiac output in man using the technique
of catheterisation of the right auricle or ventricle.
J. clin. Invest. 24, 106 (1954)

- DEXTER, L., J. W. DOW, F. W. HAYNES, J. L. WHITTENBERGER,
B. G. FERRIS, W. T. GOODALE, H. K. HELLEMS:
Studies of the pulmonary circulation in man at rest, normal
variations of the interrelations between increased pulmonary
blood flow, elevated pulmonary arterial pressure and high
pulmonary "capillary" pressure.
J. clin. Invest. 29, 602 (1950)
- DEXTER, L., J. L. WHITTENBERGER, F. W. HAYNES, W. D. GOODALE,
R. GORLIN, O. G. SAWYER:
Effect of exercise on circulatory dynamics of normal
individuals.
J. appl. Physiol. 3, 439 (1951)
- DOLLERY, C. T., P. J. LEWIS, M. G. MYERS, J. L. REID:
Central hypotensive effect of Propranolol in the rabbit.
Brit. J. Pharmacol. 48, 343 P (1973)
- DORPH, S., C. BINDER:
Evaluation of hypotensive effects of beta-adrenergic blockade
in hypertension.
Acta Med. Scand. 185, 443 (1969)
- Du BOIS, D., E. F. Du BOIS:
A formula to estimate the approximate surface area if
height and weight be known.
Arch. intern. Med. 17, 863 (1916)
- EDWARDS, A., J. BASSINGTHWAIGTHE, W. SUTTERER, E. H. WOOD:
Blood level of indocyanin green in the dog during multiple
dye curves and its effect on instrumental calibration.
Proc. Mayo Clin. 35, 745 (1960)
- EISALO, A., K. LUOMANMÄKI, J. HEIKKILÄ:
Hämodynamik effects of trasicor, a new beta-adrenergic
blocking agent, in hypertensive patients.
Acta Med. Scand. 186, 105 (1969)
- FOX, I. J., E. H. WOOD:
Indozyanine green: physical and physiologic properties.
Proc. Mayo Clin. 32, 541 (1960)
- FRANCIOSA, J. A., E. D. FREIS, J. CONWAY:
Antihypertensive and hemodynamic properties of the new
beta-adrenergic blocking agent Timolol.
Circulation 28, 118 (1973)

- FREIS, E. D.
Hemodynamics of hypertension.
Physiol. Rev., 40, 27 (1960)
- FROHLICH, E. D., H. P. DUSTAN, I. H. PAGE:
Hyperdynamic beta-adrenergic circulatory state.
Arch. Intern. Med. 117, 614, (1966)
- FROHLICH, E. D., R. C. TARAIZI, H. P. DUSTAN, I. H. PAGE:
The paradox of beta-adrenergic blockade in hypertension.
Circulation 37, 417 (1968)
- FROHLICH, E. D., R. C. TARAIZI, H. P. DUSTAN:
Re-examination of the hemodynamics of hypertension.
Amer. J. Med. Sci. 257, 9 (1969)
- FROHLICH, E. D., R. C. TARAIZI, H. P. DUSTAN:
Beta-adrenergic blocking therapy in hypertension:
Selection of patients.
Int. Z. Klin. Pharmakol. Ther. Toxikol. 4, 151 (1970)
- FROHLICH, E. D., J. K. VLADO, R. C. TARAIZI, H. P. DUSTAN:
Physiological comparison of labile and essential hypertension.
Circulation Research 26 u. 27, I, 55 (1950)
- FURBERG, C., G. MICHAELSON:
Effect of Aptin, a beta-adrenergic blocking
agent in arterial hypertension.
Acta Med. Scand. 186, 447 (1969)
- GEBHART, W., M. WEGENER, R. ZIX, D. KLEMM, CH. BÜCHNER,
H. REINDELL:
Therapeutische Erfahrungen bei der Behandlung hypertoner
Kreislaufstörungen mit Inderal.
Wien. Klin. Wschr. 79, 337 (1967)
- GILFRICH, H. J., K. H. RAHN, F. W. SCHMAHL:
Untersuchungen über die antihypertensive Wirkung von
Beta-Rezeptoren blockierenden Substanzen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 562 (1968)
- GORLIN, R., N. BRACHFELD, J. D. TURNER, J. v. MESSER,
E. SALAZAR:
The idiopathic high cardiac output state.
J. clin. Invest. 38, 2144 (1959)
- GORLIN, R.:
The hyperkinetic heart syndrome.
J. Amer. med. Ass. 182, 823 (1962)

- GROLLMANN, A:
Schlagvolumen und Zeitvolumen des Menschen,
Steinkopf, Dresden Leipzig (1935)
- GUYTON, A. C., A. W. COWLEY, jr., T. G. COLEMAN,
J. W. De CLUE, R. A. NORMAN, R. D. MANNING:
Hypertension: A disease of abnormal circulatory control,
Chest 65, 328 (1974)
- HAMILTON, W. F., J. W. MOORE, J. M. KINSMAN, R. G. SPURLING:
Simultaneous determination of the greater and lesser
circulation times of the mean velocity of blood flow through
the heart and lungs, of the cardiac output and an approximation
of the amount of blood actively circulating in the heart and
lungs,
Amer. J. Physiol. 85, 377 (1928)
- HAMILTON, W. F., J. W. MOORE, J. H. KINSMAN, R. G. SPURLING:
Studies on the circulation. IV. Further analysis of the
injection method and of changes in haemodynamics under
physiological and pathological conditions.
Amer. J. Physiol. 99, 534 (1931)
- HANSON, L., R. OLANDER, H. ABERG, R. MALMCRONA, A. WESTERLUND:
Treatment of hypertension with propranolol and
hydralazine.
Acta med. scand. 190, 531 (1971)
- HEGGLIN, R., W. RUTISHAUSER, G. KAUFMANN, E. LÜTHY, H. SCHEU:
Kreislaufdiagnostik mit der Farbstoffverdünnungsmethode,
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1962)
- KEITH, N. M., H. P. WAGENER, N. W. BARKER:
Some different types of essential hypertension;
their course and prognosis.
Amer. J. med. Sci. 197, 332 (1939)
- KELLIHER, G. J., J. P. BUCKLEY:
Central hypotensive activity of dl- and d-propranolol.
J. Pharmaceutical Sci. 59, 1276 - 1280 (1970)
- LYDTIN, H., G. DIETZE:
Klinische Erfahrungen bei der Behandlung der Angina
pectoris und des juvenilen Hochdrucks mit Propranolol
In D. Haan: Beta-Rezeptorenblockade.
Kreislauf-Bücherei, Bd. 23, S. 41
Steinkopff Verlag, Darmstadt (1967)

- LYDTIN, H.:
Beta-Rezeptorenblocker.
Ergeb. Inn. Med. Kinderheilk. 30, 95 (1970)
- LYDTIN, H., T. KUSUS, W. DANIEL, W. SCHIERL, M. ACKENHEIL:
Über Wirkungen und Nebenwirkungen von Propranolol
bei Hypertonikern.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 76, 132 (1970)
- LYDTIN, H., T. KUSUS, W. DANIEL, W. SCHIERL, M. ACKENHEIL,
H. KEMPTER, G. LOHMÖLLER, M. NIKLAS, I. WALTER:
Propranolol therapy in essential hypertension.
Amer. Heart J. 83, 589 (1972)
- MICHAELAKIS, A. M., R. G. Mc ALLISTER:
The effect of chronic adrenergic receptor blockade on
plasma renin activity in man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 34, 386 (1972)
- MOLZAHN, M., Th. DISSMANN, R. GOTZEN:
Kreislaufveränderungen nach akuter Anwendung von
Propranolol bei beginnender und fortgeschrittener
essentieller Hypertonie.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 74, 570 (1968)
- PATERSON, J. W., C. T. DOLLERY:
Effect of propranolol in mild hypertension.
Lancet II, 1148 (1966)
- POWELL, C. E. SLATER, I. H.:
Blocking of inhibitory adrenergic receptors by a
dichloroanalogue of isoproterenol.
J. Pharmacol. exp. Ther. 122, 480 - 488 (1958)
- PRICHARD, B. N. C.:
Hypertensive action of Pronethalol.
Brit. med. J. I, 1227 (1964)
- PRICHARD, B. N. C., GILLAM P. M. S.:
Use of propranolol (Inderal) in treatment of hypertension.
Brit. med. J. II, 725 (1964)
- PRICHARD, B. N. C.:
Hypotension from beta-adrenergic blocking drugs.
Amer. Heart J. 69, 716 (1965)

- PRICHARD, B. N. C., P. M. S. GILLAM:
Propranolol in hypertension.
Amer. J. Cardiol. 18, 387 (1966)
- PRICHARD, B. N. C., P. M. S. GILLAM:
Treatment of hypertension with propranolol
Brit. med. J. I, 7 (1969)
- RICHARDS, F. A.:
Propranolol in hypertension.
Amer. J. Cardiol. 18, 384 (1966)
- RICHARDSON, D. W., J. FREUND, A. S. GEAR, H. P. MAUCK jr.,
L. W. PRESTON:
Effect of propranolol on elevated arterial blood pressure.
Circulation 37, 534 (1968)
- RILEY, R. L., A. HIMMELSTEIN, H. L. MOTLEY, H. M. WEINER,
A. Cournand:
Studies of pulmonary circulation at rest and during
exercise in normal individuals and in patients with
chronic pulmonary disease.
Amer. J. Physiol. 152, 372 (1948)
- SANNERSTEDT, R.:
Die Hämodynamik bei verschiedenen Typen von Hypertonie.
Triangel. Bd. 9, 293 (1971)
- SHINEBOURNE, E., J. FLEMING, J. HAMER:
Effects of beta-adrenergic blockade during exercise in
hypertensive and ischaemic heart disease,
Lancet II, 1217 (1967)
- SHINEBOURNE, E., J. FLEMING, J. HAMER:
Haemodynamic responses to exercise in hypertension:
Place of the sympathetic nervous system. Evaluated by
a new selective cardiac beta-adrenergic blocking agent
ICI 50, 172.
Cardiovasc. Res. 4, 379 (1968)
- STEWART, G. N.:
The output of the heart.
Amer. J. Physiol. 22, 159 (1897)
- TARAZI, R. C., DUSTAN, H. P.:
Beta-adrenergic blockade in hypertension. Practical and
theoretical implications of long-term haemodynamic
variations.
Amer. J. Cardiol. 29, 633 (1972)

- TARAZI, R. C., H. P. DUSTAN, E. D. FROHLICH, E. L. BRAVO:
Plasma renin and arterial pressure response to Propranolol.
Circulation 45 u. 46, II (1972)
- TIBBLIN, G., B. ABLAD:
Antihypertensive therapy with alprenolol, a β -adrenergic
receptor antagonist.
Acta Med. Scand. 186, 451 (1969)
- ULRYCH, M., FROHLICH, E. D., H. P. DUSTAN, I. H. PAGE:
Immediate haemodynamik effects of beta-adrenergic
blockade with propranolol in normotensive and hypertensive
man.
Circulation 37, 411 (1968)
- WAAL, H. J.:
Hypotensive action of propranolol.
Clin. Pharmacol. Ther. 7, 588 (1966)
- WEZLER, K., A. BÖGER:
Die Dynamik des arteriellen Systems.
Ergeb. Physiol. 41, 292 (1938)
- WINER, N., D. S. CHOKSHI, M. S. YOON, A. D. FREEDMANN:
Adrenergic receptor mediation of renin secretion.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 29, 1168 (1969)
- WINER, N., W. G. WALKENHORST, R. HELMAN:
Effects of adrenergic antagonists in states of increased
renin secretion. Control of renin secretion: Proceedings
of a workshop sponsored by and held at the Kroc Foundation,
Santa Ynez, California, August 26 - 29, 1971.
(Advances in Experimental Medicine and Biology Vol. 17)
Edited by T. A. Assaykeen, New York, Plenum Press 65 (1972)
- ZACHARIAS, F. J., K. J. COWEN:
Controlled trial of propranolol in hypertension
Brit. med. J. 1, 471 (1970)
- ZACHARIAS, F. J., K. J. COWEN, J. PRESTT, J. VICKERS,
B. G. WALL:
Propranolol in hypertension: A study of long-term therapy,
1964 - 1970
Amer. Heart J. 83, 755 (1972)

Meinen besonderen Dank möchte ich an dieser Stelle Herrn Professor Dr. H. LYDTIN für die Überlassung des Themas der vorliegenden Arbeit und seinen stets freundschaftlichen und wertvollen Rat bei der Durchführung der Studie aussprechen. Herrn Dr. T. KUSUS und Herrn Dr. W. DANIEL danke ich für ihre tatkräftige und kollegiale Mitarbeit bei der Betreuung und Untersuchung der Patienten. Außerdem sei Herrn Dr. G. LOHMÖLLER für die Einführung in die Methodik und Fr1. Heidi KEMPTER für die hilfreiche Unterstützung bei der Ausführung der Versuche gedankt.

LEBENS LAUF

Geboren am 26. Mai 1944 in Burgellern bei Bamberg als erstes Kind des Oberlehrers Alois Schierl und seiner Ehefrau Rosa, geb. Letsch.

1950 - 1955 Volksschule in Bamberg.

1955 - 1964 Oberrealschule in Bamberg.

Juli 1964 Abitur.

1964 - 1966 Wehrdienst bei der Bundeswehr.

Wintersemester 1966/67 Beginn des Studiums an der Tiermedizinischen Fakultät der Universität München.

Sommersemester 1967 Wechsel an die Humanmedizinische Fakultät der Universität München.

April 1968 Naturwissenschaftliche Vorprüfung.

April 1969 Ärztliche Vorprüfung.

22. Juni 1972 Ärztliche Prüfung.

Juli 1972 Zusatzprüfung für das amerikanische Staatsexamen (ECFMG).

1970 Juli bis Oktober Arbeitsaufenthalt an den Medizinischen Fakultäten der Universitäten von Washington D.C., Florida, Californien und Oklahoma.

September 1972 - Februar 1973 Medizinalassistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

März 1973 - Juni 1973 Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung des Kreiskrankenhauses Scheßlitz.

Juli 1973 - September 1973 Medizinalassistent an der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

November 1973 Erteilung der Approbation als Arzt.

Oktober 1973 - April 1974 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Medizinischen Poliklinik München. Wissenschaftliche Tätigkeit vor allem auf dem Gebiet kardiovaskulärer Erkrankungen.

Seit Mai 1974 Verwalter einer wissenschaftlichen Assistentenstelle an der Medizinischen Poliklinik München.



